

# Diete a confronto

Dieta Chetogenica o dieta Mediterranea. La strategia nutrizionale per perdere nel più breve tempo il 5% del peso corporeo, mantenendo intatta la Massa Muscolare Magra

Danilo Vaudagna<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ricercatore indipendente /Articolo Scientifico

## Parole Chiavi

*Diete a confronto, scienze alimentari, chetogenica, low carb, mediterranean, low fat, high fat, analisi sperimentale*

## Autore di Riferimento

Dr. Danilo e Vaudagna Ph.D.  
Via San Gottardo n° 80/a  
6648 Minusio (CH) Svizzera  
+ 0041797890188  
danilovaudagna@gmail.com

## Introduzione

La dieta mediterranea e la dieta chetogenica sono efficaci nell'aiutare a perdere Peso Corporeo (BW) e massa grassa (FM) preservando la massa magra (FFM). Lo scopo di questa ricerca è quali delle due tipologie di diete risulta efficace nel perdere il 5% di grasso nel minor tempo possibile, preservando, e non compromettendo, la massa magra (FFM). Ho randomizzato 130 soggetti con sovrappeso e/o obesità e suddivisi in metà soggetti che seguivano la Dieta Mediterranea (MD) e metà soggetti seguivano la dieta Chetogenica (KD) fino al raggiungimento della perdita di peso del 5%. Entrambi i regimi alimentari sono risultati efficaci nella perdita di peso corporeo e di Massa Grassa (FM). La dieta KD è risultata più efficace nel perdere i centimetri (CM) nel girovita, nonché, Grasso Viscerale (VF). Entrambi i regimi nutrizionali hanno permesso di migliorare i parametri antropometrici (girovita) e di composizione corporea, però in tempi diversi nel raggiungimento dell'obiettivo finale, cioè, nella perdita del 5% del peso corporeo. Quindi, i professionisti del settore dovrebbero valutare in base al soggetto, quale sia il regime più adatto.

## INTRODUZIONE

L'obesità è una malattia multifattoriale che peggiora la qualità della vita ed è oggi considerata una pandemia crescente che impone un pesante fardello alle famiglie e alla società. È una condizione cronica definita come un accumulo di grasso anormale o eccessivo che può compromettere la salute. È un fattore di rischio per molteplici comorbidità (ad esempio diabete di tipo 2 (T2DM), ipertensione, malattie cardiovascolari (CVD), cancro e apnea notturna) ed è associato ad un aumento del rischio di mortalità. Attualmente più di 1,9 miliardi di adulti sono in sovrappeso, di cui 650 milioni soffrono di obesità. Sovrappeso e obesità vengono classificati in base all'Indice di Massa Corporea (BMI). Un intervallo di BMI compreso tra 25,0 e 29,9 definisce sovrappeso, mentre un BMI > 30 determina obesità. Il raggiungimento di un peso sano è considerato un modificatore del rischio e ha effetti favorevoli sulla pressione sanguigna, sul metabolismo del glucosio e sulle funzioni cardiache e vascolari. In letteratura è stato dimostrato che anche il 5% della perdita di peso corporeo può migliorare i risultati di salute e questo valore è stato fissato come obiettivo standard negli interventi di perdita di peso. Molti pazienti affetti da obesità e diabete di tipo 2 non sono consapevoli che perdere almeno il 5% del peso corporeo potrebbe migliorare la qualità della vita. Infatti, perdere almeno il 5% del peso corporeo determina una significativa riduzione della massa grassa (8±3%) e non solo un miglioramento della sensibilità multiorgano all'insulina e della funzionalità delle cellule beta ma anche della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, come si è visto in un recente RCT su 40 soggetti con obesità. Questa modesta riduzione ha anche mostrato effetti benefici sui fattori di rischio CVD a 1 anno nei pazienti con obesità e diabete di tipo 2. Infatti, la perdita del 5% del peso corporeo ha creato una significativa riduzione della pressione arteriosa diastolica e sistolica e del metabolismo glicemico e lipidico (ad eccezione del colesterolo LDL, che non è cambiato in modo significativo). Inoltre, questi studi hanno dimostrato che perdere più del 5% ha fornito ulteriori benefici per la salute.

A volte il tempo necessario per raggiungere l'obiettivo di perdere il 5% del peso corporeo è un fattore chiave, poiché le persone in sovrappeso o obese possono perdere la motivazione e abbandonare il protocollo nutrizionale, innescando il cosiddetto effetto yo-yo. È importante stabilire un obiettivo fattibile e raggiungibile attraverso cambiamenti nello stile di vita e abitudini alimentari sane. In generale, questi due cambiamenti comportamentali richiedono tempo per essere adottati e, quando si sceglie il modello alimentare più adatto, è importante considerare non solo i benefici per la salute generale ma anche quelli individuali.

### Stato dell'arte

La Dieta Mediterranea (MD) e la Dieta Chetogenica Isocalorica (IKD) sono spesso raccomandate dagli operatori sanitari per i loro effetti benefici sulla perdita di peso (in particolare sulla massa grassa, FM) e sulla conservazione della massa magra (FFM).

Nel 2010, la Dieta Mediterranea (MD) è diventata patrimonio immateriale dell'umanità dall'UNESCO. Questo approccio nutrizionale è considerato sostenibile e prevede un elevato consumo di frutta e verdura locale, cereali integrali, legumi, noci e semi, pesce azzurro, uova, carni bianche e latticini, e un basso consumo di carni rosse e lavorate rispetto a dimensioni corrette delle porzioni e frequenza settimanale. MD sostiene anche una corretta idratazione, l'olio extravergine di oliva come condimento, la preparazione dei cibi fatta in casa, il mangiare in compagnia con la famiglia o gli amici, l'attività fisica regolare, il rilassamento e il riposo. Il MD suggerisce di consumare più alimenti a bassa densità energetica

e, rispetto a molti altri modelli dietetici (ad esempio, la dieta occidentale), forniscono un basso carico glicemico perché sono ricchi di alimenti con molte fibre alimentari, che danno un senso di sazietà dopo un pasto. Un MD ipocalorico ha mostrato una perdita di peso maggiore rispetto alla dieta a basso contenuto di grassi a 12 e 24 mesi, ma una perdita di peso simile rispetto ad altre diete (ad esempio, diete a basso contenuto di carboidrati e diete ipocaloriche). Studi epidemiologici hanno notato un aumento della longevità e una riduzione della morbilità nei paesi del Mediterraneo che seguono la MD, rispetto alle popolazioni degli Stati Uniti o del Nord Europa. Il MD non solo aiuta nel mantenimento della perdita di peso, ma ha anche effetti benefici sui fattori di rischio cardiovascolare, sulle funzioni cognitive e sull'umore.

Mentre, una dieta chetogenica (IKD), è caratterizzata da non più di 30-50 g/giorno di carboidrati. Questa privazione di carboidrati esaurisce le riserve di glicogeno; quindi, il corpo subisce cambiamenti metabolici per fornire una fonte di energia al corpo e al cervello attraverso la gluconeogenesi e la chetogenesi. Attraverso quest'ultimo processo vengono prodotti i corpi chetonici (KB) (acetoacetato, beta-idrossibutirrato e acetone) che vengono utilizzati come fonte di energia primaria dalle cellule dotate di mitocondri e da tutti gli organi, in particolare dal cervello. Questo stato di chetosi, chiamato "chetosi fisiologica", non deve essere confuso con la chetoacidosi diabetica perché nel primo caso la chetonemia raggiunge livelli massimi di 7-8 mmol/L senza variazioni del pH (7,4), mentre nel secondo. In questo caso, la chetonemia può superare i 20 mmol/L con un concomitante abbassamento del pH del sangue (<7,3). Attualmente esistono diversi tipi di diete chetogeniche, con o senza restrizione calorica: dieta chetogenica isocalorica (IKD), dieta chetogenica a basso contenuto calorico (LCKD) e dieta chetogenica a bassissimo contenuto calorico (VLCKD). La IKD fornisce 1500/1700 kcal/giorno con carboidrati compresi tra 30 e 50 g al giorno, preferibilmente >30 g, e >30-40 g/giorno di grassi, principalmente provenienti da olio extra vergine di oliva, grasso di cocco, frutta secca e burro. È una normo-proteica (non è un'iperproteica); dovrebbe infatti non fornire elevati valori di proteine biologiche nella quantità di 0,8-1,5 g/kg di peso corporeo ideale/giorno per preservare la massa Magra (FFM). Il IKD deve essere integrato con bicarbonato, micronutrienti e acidi grassi omega-3 e dovrebbe essere seguita solo per brevi periodi (8-16 settimane). Un periodo di IKD può aiutare a controllare la fame e migliorare il metabolismo ossidativo dei grassi, e quindi a ridurre il peso corporeo, ma la transizione da una IKD a una dieta standard dovrebbe essere graduale e ben controllata. In letteratura, è stato visto che un IKD crea una significativa riduzione del peso corporeo, del BMI, della circonferenza della vita e della massa grassa (soprattutto grasso viscerale) preservando la massa magra. Questi cambiamenti nella composizione corporea sembrano essere associati a un migliore controllo alimentare e alla qualità della vita, che potrebbero contribuire a mantenere la perdita di peso nel tempo. I risultati ottenuti dopo una IKD sembrano essere migliori rispetto ai risultati ottenuti con altri protocolli nutrizionali (diete molto ipocaloriche, diete ipocaloriche, diete a basso contenuto di grassi) nello stesso arco di tempo. La Società Italiana di Endocrinologia raccomanda la IKD come trattamento dietetico efficace per le persone affette da obesità, ipertrigliceridemia, obesità associata a T2DM, ipertensione, in particolare per obesità grave e/o comorbidità (malattie articolari, periodo preoperatorio di chirurgia bariatrica e malattie cardiovascolari e metaboliche) che necessitano di un rapido e sostanziale dimagrimento. La IKD può essere prescritta ad una specifica popolazione di pazienti dopo aver considerato le potenziali controindicazioni e mantenendo i pazienti sotto sorveglianza medica. La IKD è controindicata alle persone affette da diabete mellito di tipo 1 (T1DM), recenti eventi cardiovascolari o cerebrovascolari, grave insufficienza epatica e renale, episodi di gotta, calcoli renali, alterazioni idroelettrolitiche, malattie psichiatriche e alle donne in gravidanza e in allattamento.

## Metodologia

### *Popolazione di studio*

Centotrenta (130) soggetti maschi e femmine con sovrappeso o obesità sono stati arruolati consecutivamente presso il mio studio a Minusio in Via San Gottardo 80/A, da Marzo 2023 a Luglio 2023 secondo i criteri di inclusione ed esclusione. I criteri di inclusione erano adulti di età compresa tra 18 e 70 anni e  $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ . I criteri di esclusione comprendevano soggetti con diabete mellito di tipo 1 (T1DM), T2DM, gravidanza e allattamento al seno, insufficienza renale e grave malattia renale cronica, insufficienza epatica, insufficienza cardiaca (NYHA III-IV), insufficienza respiratoria, angina instabile, recente ictus o ictus miocardico. infarto (<12 mesi), aritmie cardiache, disturbi alimentari e altre malattie mentali gravi, abuso di alcol e sostanze, infezioni attive/gravi e anziani fragili e qualsiasi tipo di patologia. L'arruolamento consecutivo è stato ripetuto nei due gruppi, dieta mediterranea (MD) e dieta chetogenica isocalorica (IKD). Il gruppo MD comprendeva 60 soggetti (20 maschi, 40 femmine), mentre il gruppo IKD comprendeva 70 soggetti (20 maschi, 50 femmine). I due gruppi erano omogenei per età, altezza e peso.

Per valutare gli effetti di questi due diversi protocolli nutrizionali, la popolazione è stata stratificata in base al sesso (maschile e femminile), all'età ( $\leq 50$  anni o  $\geq 50$  anni) e al BMI (nei soggetti con BMI sovrappeso compreso tra  $25\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$ ; nei soggetti con obesità,  $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ).

### *Protocollo di studio*

Tutti i soggetti venivano assegnati consecutivamente al MD o alla IKD. I partecipanti hanno ricevuto consulenza nutrizionale ed è stato loro consegnato il protocollo dietetico da seguire per tre mesi. Le visite di follow-up venivano fissate una volta al mese fino al raggiungimento del 5% di perdita di peso corporeo. Quando i pazienti raggiungevano l'obiettivo di perdere almeno il 5% del peso corporeo iniziale, venivano invitati a interrompere il protocollo nutrizionale e ad iniziare una dieta di mantenimento (per il gruppo MD) o una dieta di reintroduzione (per il gruppo IKD).

### *Parametri antropometrici*

Al tempo T0, il peso corporeo (BW) e l'altezza sono stati registrati utilizzando una scala Seca 200 con uno stadiometro. Le misurazioni sono state effettuate al mattino dopo un digiuno notturno di almeno 12 ore. I soggetti indossavano biancheria intima ed erano senza scarpe. L'altezza è stata misurata solo al T0, mentre il peso corporeo è stato registrato ogni mese fino a quando i partecipanti non hanno perso almeno il 5% del loro peso corporeo iniziale per un massimo di tre mesi per entrambe le diete.

Il BMI è stato calcolato come peso (kg)/altezza ( $\text{m}^2$ ) e la circonferenza vita (WC) è stata misurata nel punto medio tra l'ultima costola e la cresta iliaca.

### *Analisi della composizione corporea*

La composizione corporea è stata valutata utilizzando l'analisi dell'impedenza bioelettrica con strumentazione SFB7 (Spettroscopia a multifrequenza Impedimed). Le misurazioni strumentali sono state eseguite a T0 e una volta al mese fino alla perdita di peso del 5% per un massimo di tre mesi. Le misurazioni sono state condotte al mattino dopo un digiuno notturno di almeno 12 ore, in astinenza dal consumo di alcol per 48 ore e senza attività fisica intensa per 24 ore prima del giorno del test. I parametri ottenuti da questo esame sono stati: angolo di fase (Phi, indice di infiammazione), acqua corporea totale (TBW), acqua

extracellulare (ECF), acqua intracellulare (ICF), massa magra (FFM), massa grassa (FM).

## **Protocolli Nutrizionali**

### *Alimentazione Mediterranea*

Il piano alimentare mediterraneo isocalorico è stato individualizzato in base alle esigenze e preferenze nutrizionali dei partecipanti. È stato calcolato il dispendio energetico totale di 1500 kcal per le donne e 1700 kcal per gli uomini. La composizione dei macronutrienti della dieta era del 15% di proteine, del 30-35% di lipidi e del 50-55% di carboidrati, di cui meno del 15% comprendeva zuccheri semplici. La dieta prevedeva cinque pasti giornalieri (colazione, pranzo, cena e due spuntini) sia per gli uomini che per le donne. Ai partecipanti è stato chiesto di preferire verdure, cereali integrali, pesce e legumi, carne bianca magra e semi, e di ridurre carne rossa, uova e latticini solo una volta alla settimana. Sono stati invitati a consumare frutta o yogurt magro come snack e olio extra vergine di oliva come condimento nella quantità di 30 ml (per le donne) – 40 ml (per gli uomini) al giorno. Alle donne veniva raccomandato di bere almeno 2 L di acqua, mentre agli uomini veniva chiesto di bere almeno 2,5 L al giorno.

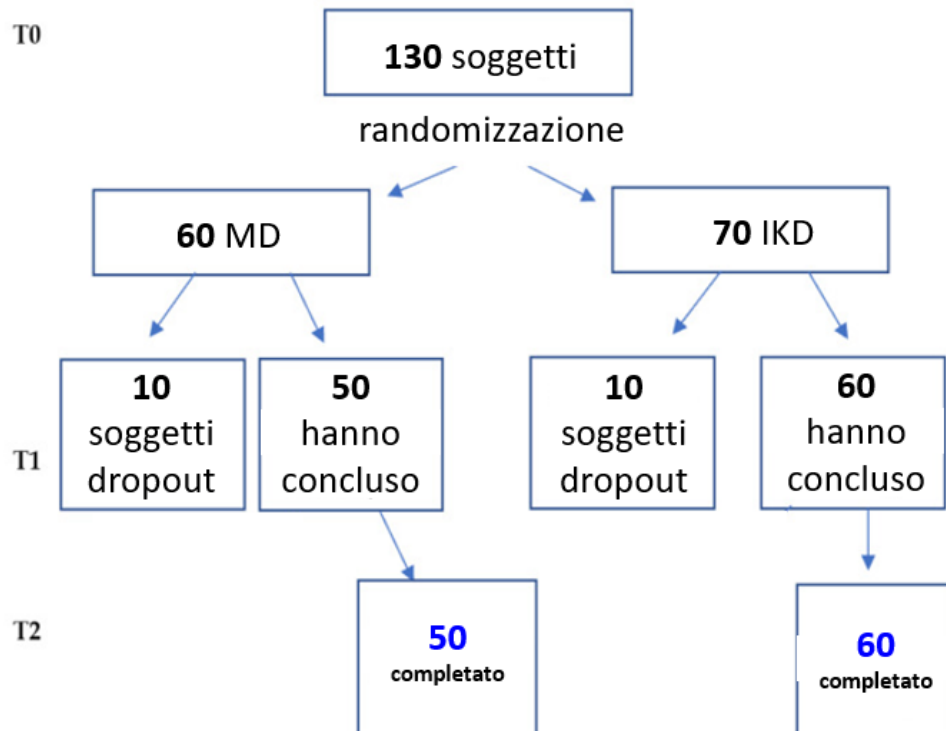
### *Alimentazione Chetogenica Isocalorica*

Dieta chetogenica Isocalorica IKD forniva 1500 Kcal per le donne e 1700 kcal per gli uomini e circa <30–50 g di carboidrati/giorno. La quantità di proteine è stata calcolata come 1,2-1,5 g di proteine/kg di peso corporeo ideale/giorno, rispettivamente per le donne e gli uomini. La dieta era composta da 4 pasti giornalieri per le donne e 5 pasti giornalieri per gli uomini, costituiti da alimenti naturali. La dieta era così strutturata: carne bianca o rossa, pesce, uova, salmone affumicato, prosciutto o pesce in scatola con contorno di verdure a pranzo e cena, u frutto nella merenda pomeridiana per le donne a basso carico glicemico, mentre per gli uomini, sia a metà mattina che a merenda, potevano scegliere tra frutta oleosa secca o frutta fresca a basso carico glicemico. Ai soggetti è stato consentito l'uso di olio extra vergine di oliva come condimento nella quantità di 30 g/giorno, sia per gli uomini che per le donne. Sono stati prescritti un multivitaminico standard senza zucchero, bicarbonato, minerali (potassio 2000 mg e magnesio 375 mg) e acidi grassi omega 3 (1 g). Si raccomanda di bere almeno 2-2,5 litri di acqua rispettivamente alle donne e agli uomini.

## **RISULTATI**

### *Popolazione dello studio*

Su 130 soggetti, 110 sono arrivati al termine lo studio. I 20 soggetti che hanno abbandonato lo studio hanno saltato la visita del primo mese o quella del secondo mese senza perdere almeno il 5% del loro peso corporeo iniziale dopo il primo mese. Il gruppo che ha seguito la MD fino alla fine dello studio era composto da 50 soggetti (15 maschi e 35 femmine; età media 47,2 anni), mentre il gruppo che ha seguito la IKD comprendeva 60 soggetti (20 maschi e 40 femmine; media età 46,8).



## Polazione dello studio

### *Risultati sui parametri antropometrici e sulla composizione corporea*

I soggetti IKD hanno perso almeno il 5% del loro peso corporeo iniziale dopo un mese di regime alimentare, mentre il gruppo MD ha raggiunto questo obiettivo dopo 3 mesi. Nel gruppo IKD la percentuale di peso corporeo perso era del 7,21% dopo un mese, mentre nel gruppo MD la percentuale era del 7,68 % dopo tre mesi. Entrambi i gruppi hanno perso almeno il 5% del peso corporeo iniziale, ma in due intervalli di tempo diversi. Non sono state riscontrate differenze significative nella perdita di peso corporeo tra i due gruppi.

Sono riportati i risultati di entrambe le diete sui parametri antropometrici e di composizione corporea Tabella I. Confrontando i risultati ottenuti da MD e IKD, abbiamo osservato una maggiore riduzione della circonferenza della vita (-7,3 cm vs. -5,6 cm;  $p = 0,0010$ ) e della percentuale di massa grassa (-3,33 vs -2) nel gruppo IKD rispetto al gruppo MD.

**Tabella I. Parametri Antropometrici: Peso in Kg, BMI Body Mass Index (Indice di Massa Corporea, Peso/H2). Circonferenza Vita in Cm. Phi° Angolo di Fase. TBW: Total Body Water (Acqua Corporea Totale). ECF: Extracellular Fluid (Fluido Extracellulare). ICF: Intracellular Fluid (Fluido Intracellulare). FM: Fat Mass (Massa Grassa).**

**GRUPPO MD**

Soggetti	T0	Fine	Differenza
Soggetti totali Peso:	Kg 89	Kg 82	Kg -7
Maschi totali	Kg 98	Kg 91	Kg -7
Femmine totali	Kg 84	Kg 78	Kg -6
BMI Totali	32	29	-3
BMI Maschi totali	32	29	-3
BMI Femmine Tot.	32	29	-3
Circonf. Vita Tot.	Cm 99	Cm 93	Cm -6
Maschi	Cm 112	Cm 106	Cm -6
Femmine	Cm 94	Cm 89	Cm -5
Phi° Totale	6.2°	6.1°	-1°
Phi° Maschi	6.8°	6.7°	-1°
Phi° Femmine	5.9°	5.8°	-1°
TBW Totale %	47	49	+2
TBW Maschi %	52	54	+2
TBW Femmine %	44	47	+3
ECF Totale %	45	46	+2
ECF Maschi%	42	43	+1
ECF Femmine%	54	55	+1
ICFTotale %	54	54	-
ICF Maschi %	54	54	-
ICF Femmine %	54	54	-
FFM Totale %	64	66	+2
FFM Maschi%	71	73	+2
FFM Femmine %	61	64	+2
FM Totale %	36	33	-2
FM Maschi %	28	26	-2
FM Femmine %	39	36	-2

**GRUPPO IKD**

Soggetti	T0	Fine	Differenza
Soggetti totali Peso:	Kg 92	Kg 85	Kg -7
Maschi totali	Kg 108	Kg 99	Kg -9
Femmine Totali	Kg 86	Kg 80	Kg -6
BMI Totali	33	31	-2

BMI Maschi	35	32	-3
BMI Femmine	33	31	-2
Circonf. Vita Tot.	Cm 99	Cm 92	-7
Maschi	Cm 107	Cm 99	-8
Femmine	Cm 97	Cm 90	-7
Phi° Totale	6.4°	6.4°	-
Phi° Maschi	6.8°	6.8°	-
Phi° Femmine	6.2°	6.2°	-
TBW Totale %	45	47	+2
TBW Maschi %	51	52	+2
TBW Femmine %	43	45	+2
ECF Totale %	42	41	-2
ECF Maschi %	42	41	-2
ECF Femmine %	42	41	-2
ICF Totale %	53	54	+1
ICF Maschi %	57	58	+1
ICF Femmine %	52	53	+1
FFM Totale %	61	64	+2
FFM Maschi %	69	71	+2
FFM Femmine %	59	61	+2
FM Totale %	38	34	-3
FM Maschi %	30	27	-3
FM Femmine %	40	36	-4

## DISCUSSIONE

La riduzione di almeno il 5% del proprio peso corporeo è collegata a migliori risultati di salute e qualità della vita per le persone in sovrappeso e obese. Le Linee Guida Europee per la gestione dell'obesità negli adulti fissano questa modesta perdita di peso come obiettivo per le persone affette da sovrappeso o obesità, sottolineando che quanto maggiore è il peso perso, tanto maggiori sono gli effetti benefici sulla salute, come confermato anche in altri studi.

In letteratura, pochi studi hanno valutato gli effetti del raggiungimento del 5% di perdita di peso corporeo in termini di parametri antropometrici e composizione corporea. Questo studio si è concentrato sull'osservazione del tempo necessario per raggiungere questo obiettivo col BMI confrontando due protocolli nutrizionali sui parametri antropometrici e di composizione corporea.

I risultati di questo studio hanno confermato quelli di altri studi in letteratura in cui sia il MD che il IKD erano efficaci nel ridurre il peso corporeo, la circonferenza della vita e la massa grassa preservando la FFM nei soggetti in sovrappeso o obese. L'obiettivo di perdere almeno il 5% del proprio peso corporeo è stato raggiunto dopo un mese di IKD e dopo 3 mesi di MD. Nello studio di Magkos et al., dopo 3,5 mesi, i partecipanti hanno perso il 5% del loro peso corporeo iniziale a seguito di una dieta ipocalorica e hanno diminuito la FM dell'8%±3%, ma hanno anche avuto una riduzione del 2%±2% della FFM. Questo

risultato non è in linea con questo studio, perché non abbiamo osservato una riduzione della massa magra. La preservazione della massa magra, in particolare della massa cellulare corporea, è una questione importante, poiché la sua riduzione altera il metabolismo energetico e diminuisce la forza muscolare, nonché la capacità polmonare e immunitaria. Massimizzare la perdita di grasso preservando la massa magra e la sua funzione è un obiettivo centrale del trattamento del sovrappeso e dell'obesità; infatti, la massa magra rappresenta un fattore determinante dell'entità del proprio tasso metabolico a riposo (RMR).

Come in altri studi in letteratura, abbiamo osservato una significativa riduzione del peso corporeo, del BMI, del WC e del FM dopo entrambe le diete sia nei gruppi maschili che femminili. Il confronto tra i gruppi maschili di entrambe le diete non ha mostrato differenze significative. Un paio di studi in letteratura che hanno valutato gli effetti di una IKD sulla popolazione maschile si sono concentrati sul suo effetto sulla funzione testicolare o sull'ipogonadismo metabolico e sulla funzione delle cellule beta. Entrambi gli studi sono stati più lunghi di questo (almeno 12 settimane) e avevano uno scopo diverso; quindi, non hanno valutato i cambiamenti della composizione corporea, ma solo il peso corporeo e il BMI come parametri antropometrici. In ogni caso, anche in questi studi, i ricercatori hanno osservato una riduzione significativa del peso corporeo e del BMI rispetto al basale. Inoltre, gli effetti della MD sui parametri antropometrici e sulla composizione corporea in una popolazione maschile potrebbero essere osservati nello studio di Carneiro-Barrera et al., in cui 75 maschi sono stati randomizzati in un gruppo di cure abituali o in un programma di perdita di peso e stile di vita di otto settimane. gruppo di intervento per osservare un miglioramento dell'apnea notturna. Hanno raggiunto il loro obiettivo dopo una significativa riduzione del peso corporeo ( $p < 0,0001$ ) e della massa grassa ( $p < 0,0001$ ) grazie ad una dieta mediterranea. In termini di risultati femminili, nel nostro gruppo MD, si è verificata sia una minore riduzione della circonferenza della vita e della percentuale di massa grassa e un aumento della percentuale di massa magra nel gruppo IKD. Questo studio ha confermato altri risultati presenti in letteratura sulla perdita di peso, BMI e riduzione del WC dopo un mese di IKD, e sono anche in linea con la conservazione della FFM. Lo studio di Barrea et al. osservato un aumento significativo dell'angolo di fase (considerato un marcatore di infiammazione) in 260 donne dopo 1 mese di VLCKD, ma in questo studio non evidenzia alcun cambiamento nell'angolo di fase in tutti i sottogruppi. Risultati simili sui parametri antropometrici nelle donne in sovrappeso o obese sono stati osservati nello studio di Tragni et al. Questo studio ha utilizzato 24 settimane del VLCKD perché teneva conto anche della fase di reintroduzione. Nell'intero studio, i pazienti hanno ridotto il peso corporeo (-14,6%) e la circonferenza della vita (-12,4%) e alla fine del protocollo, il 33% dei partecipanti ha raggiunto un peso normale. Abbiamo osservato risultati simili sui parametri antropometrici, ma il nostro studio è stato più breve perché ha considerato solo la fase attiva.

### ***Conclusioni dello studio***

L'aspetto originale di questo studio era valutare il tempo necessario per raggiungere almeno l'obiettivo del 5% di perdita di peso corporeo con due diversi trattamenti dietetici. È stato osservato che questo risultato è stato raggiunto attraverso un mese di dieta chetogenica isocalorica, normoproteica e tre mesi di dieta mediterranea.

Questi due protocolli nutrizionali sono adeguati sia per uomini che per donne con sovrappeso o obesità. Entrambi i programmi dietetici hanno indotto la perdita di peso e di massa grassa senza influenzare la massa magra e la massa cellulare corporea.

È chiaro che il MD è un protocollo nutrizionale utile per la prevenzione e la gestione di malattie non trasmissibili come l'obesità e le malattie metaboliche e cardiovascolari con elevata aderenza alla dieta e soddisfazione da parte dei pazienti, ma al giorno d'oggi, la dieta chetogenica è diventata ancora più popolare, soprattutto grazie al suo rapido effetto sulla perdita di peso. Pertanto, le persone, soprattutto quelle con obesità grave, sono più motivate a seguire questo protocollo nutrizionale per ottenere risultati più rapidi. Tuttavia, è importante ricordare che una IKD non è sostenibile a lungo termine e richiede una transizione graduale verso una dieta mediterranea. Pertanto, combinare queste due terapie nutrizionali potrebbe essere una strategia vincente per aiutare le persone a perdere peso in modo sano, aumentando la loro motivazione.

I risultati di questo studio sono promettenti. Il basso numero di abbandoni è sicuramente un punto di forza dello studio. Tra i limiti dello studio c'è che non si sono monitorati i livelli di attività fisica e l'aderenza alla dieta con un diario alimentare, ma è stato basato sui resoconti dei partecipanti e sui follow-up. Ciò potrebbe determinare un bias, poiché i soggetti potrebbero dimenticare alcuni dettagli sull'assunzione di cibo e bevande, come recentemente evidenziato in una revisione sistematica. Le persone tendono spesso a sottovalutare le porzioni di cibo e talvolta a dimenticare il consumo di alcuni alimenti, come verdure o condimenti. Nel presente studio, i resoconti dei pazienti sull'assunzione di cibo, in termini di dimensioni delle porzioni e frequenza, erano conformi a quelli stabiliti dal protocollo. Inoltre, ci si è concentrati solo sui cambiamenti antropometrici e sulla composizione corporea piuttosto che sulla valutazione biochimica (cioè glicemia e profilo lipidico). Le Linee Guida Europee per la gestione dell'obesità negli adulti sottolineano che le VLCKD determinano una maggiore riduzione del colesterolo totale e dei trigliceridi sierici ma non migliorano i livelli glicemici, HbA1c, colesterolo LDL o colesterolo HDL rispetto ad altri protocolli nutrizionali per lo stesso arco temporale. Per uno studio futuro, potrebbe essere interessante valutare gli effetti dei due pattern nutrizionali considerati nello studio sul profilo glicemico e lipidico una volta raggiunto l'obiettivo del 5% di perdita di peso corporeo. Un altro limite di questo studio è che i risultati si riferiscono ad un breve periodo di tempo, mentre sarebbe interessante sapere se questi miglioramenti si mantengono nel tempo. Studi presenti in letteratura dimostrano che dopo 6 mesi una IKD determina risultati più significativi rispetto ad una dieta ipocalorica sulla perdita di peso, ma dopo 12 mesi questa differenza non è più significativa. Infatti, le persone che seguono una dieta ipocalorica riescono a continuare a perdere peso nel tempo, mentre le persone che seguono una IKD tendono a riacquistare un po' di peso durante o dopo la fase di reintroduzione. Da questo studio, infatti, è emerso che in due intervalli temporali diversi i risultati sul peso corporeo e sulla composizione corporea sono simili, ma potrebbe essere interessante programmare una visita di controllo dopo 6 o 12 mesi per verificare il mantenimento del peso, in quanto questo è il l'aspetto più impegnativo della terapia dietetica. Per evitare un aumento di peso dopo un periodo di dieta, è importante definire obiettivi realistici per modificare gradualmente le abitudini di vita e mantenere la perdita di peso nel tempo. Questi cambiamenti nello stile di vita potrebbero essere ottenuti attraverso l'educazione alimentare e l'acquisizione permanente di abitudini sane. La consulenza, il rinforzo positivo e la motivazione potrebbero aiutare i pazienti a evitare di riprendere peso.

Questo studio dimostra che non esiste un'unica strategia per la gestione del peso corporeo; infatti, protocolli nutrizionali diversi (anche se in intervalli temporali diversi) possono raggiungere lo stesso risultato in termini sia di parametri antropometrici che di variazioni della composizione corporea. È ancora necessario comprendere le esigenze e lo stato di salute dei pazienti per definire un trattamento nutrizionale "su misura".

## CONCLUSIONI

Nel momento in cui il movimento a basso contenuto di carboidrati è esploso nella scienza ufficiale, c'era una comunità scientifica disarticolata di pionieri praticanti sparsi in tutto il mondo. Ridurre l'assunzione di carboidrati un decennio fa era considerata una dieta alla moda, qualcosa che passerà come molte altre cose che hanno contestato le linee guida dietetiche errate. Le stesse linee guida hanno contribuito a un'epidemia di diabete, obesità e la maggior parte delle altre malattie croniche e metaboliche. Ci sono state alcune voci globali forti e sforzi per fare qualcosa nell'area, sventolando bandiere e condividendo buone ricerche, ma sembrava che nessuno nella politica e nella guida dietetica stesse ascoltando. Con l'emergere della nuova scienza, è stato chiaro che dovevamo andare avanti in modo più coeso e basato sull'evidenza. L'industria era piena di diabete e obesità, insieme a molte altre sindromi che ora sappiamo essere collegate alla condizione più ampia e complessa nota come insulino-resistenza. Stavano lentamente prendendo slancio e stavano diventando il terribile tsunami sanitario che ora affrontiamo e con cui siamo bloccati come pianeta. L'assistenza sanitaria sta ora facendo il lavoro instancabile e poco gratificante, con scarso successo. Gli operatori sanitari dell'epoca ricevevano il loro continuo sviluppo professionale grazie a eventi finanziati da fantasiosi prodotti farmaceutici che venivano forniti con dolci prelibatezze e dolci strette di mano. Questi incontri tra medici e grandi case farmaceutiche hanno portato, e purtroppo portano ancora oggi, al libro di prescrizione di marca per i pazienti. Si potrebbe definire la scienza e l'apprendimento guidati dall'industria. Eravamo in una situazione in cui un paziente andava da un medico per un consiglio medico per una condizione cronica che stava appena alzando la testa e se ne andava con consigli e/o farmaci che sarebbero stati garantiti, per la maggior parte, per farli ammalare e possibilmente fare più male che bene nel tempo. Quando guardiamo indietro agli ultimi 50 anni di trattamento globale delle malattie, vediamo un quadro in evoluzione spaventoso. L'industria alimentare, e in particolare i grandi prodotti alimentari, influenzano le scelte dei consumatori e modellano la domanda. Gli alimenti altamente trasformati e che creano dipendenza influenzano il gusto e le scelte dei consumatori. Insieme agli additivi per la lavorazione e gli aromi, la domanda di zucchero è aumentata a un ritmo inimmaginabile, il che ha alimentato la domanda ancora di più! La dipendenza dallo zucchero e la dipendenza da cibi altamente trasformati, spesso ricchi di carboidrati, alimentata dalla generazione a basso contenuto di grassi, gettano le basi per un silenzioso tsunami di salute su una scala che nessuno negli anni '60 avrebbe mai potuto prevedere o prevedere. Ma eccoci qui oggi, ad avere a che fare con una popolazione massicciamente obesa, diabetica, ipertesa. I bambini hanno il diabete ad esordio precoce e la steatosi epatica e la chirurgia bariatrica pediatrica presenta dilemmi etici tali che approcci alternativi richiedono di essere presi in considerazione. La semplice verità è che abbiamo bisogno di un cambiamento sociale completo nel modo in cui vengono trattati la dieta e lo stile di vita. Devono essere riportati nei principi fondamentali e nei principi etici della medicina. I medici e l'assistenza sanitaria devono iniziare a rifocalizzarsi sul legame in qualche modo dimenticato tra il paesaggio di un paziente, ciò che mangia e la sua salute. Per paesaggio intendo il trauma che possono affrontare, i loro livelli di stress, il sonno, i modelli di esercizio fisico e la qualità della loro vita. Abbiamo bisogno di un cambiamento completo nel modo in cui mangiamo e comprendiamo la dieta e il suo ruolo nella nostra salute. Quando si esamina l'impatto fisiologico dell'insulino-resistenza e la sua capacità di influenzare la maggior parte o tutti i sistemi del corpo, la complessità è immensa. Richiede un'ampia gamma di specializzazioni, ampie e diverse aree della medicina e della fisiopatologia e una comprensione profonda e complessa dei percorsi e della progressione della malattia. Questa nuova conoscenza nell'ambito dell'alimentazione trattata in questa tesi, sta già cambiando e cambierà il volto della salute del nostro pianeta. La scienza è ormai travolgente

ed è essenziale rendere queste prove di dominio pubblico in un modo che possa fare davvero la differenza nella vita delle persone, accanto ai vecchi libri di testo di medicina. Non può più essere ignorato o messo da parte o spacciato per un manuale di farmaci. Il diabete, insieme alle malattie metaboliche correlate, non può e non sarà più considerato una malattia terminale perché, alla luce delle prove e delle evidenze presentate in questa tesi, i pazienti e i medici curanti avranno un'arma in più, che è, l'intervento dietetico appropriato, il quale, può cambiare la vita.

## BIBLIOGRAFIA

- Abramson, J. (2008). *Overdosed America: The Broken Promise of American Medicine*. New York: Harper Perennial.
- Ackerman, J. (2012). The Ultimate Social Network. *Scientific American*, June 2012, 37-41. Ackermann, M. E., Schroeder, M. J., Terry, J. J., Upshur, J.-H. L., & Whitters, M. F. (2008). *Encyclopedia of World History*. New York: Infobase Publishing.
- Ahrens, E. H., Jr., Hirsch, J., Oette, K., Farquhar, J. W., & Stein, Y. (1961). Carbohydrate-induced and fat-induced lipemia. *Trans Assoc Am Physicians*, 74, 134-146.
- Akdim, F., de Groot, E., & Kastelein, J. J. P. (2008). Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia - Reply. *New England Journal of Medicine*, 359(5), 532-532.
- Alberti-Fidanza, A., Paolacci, C. A., Chiuchiu, M. P., Coli, R., Fruttini, D., Verducci, G., & Fidanza, F. (1994). Dietary studies on two rural Italian population groups of the Seven Countries Study. 1. Food and nutrient intake at the thirty-first year follow-up in 1991. *Eur J Clin Nutr*, 48(2), 85-91.
- Albrink, M. J., & Mann, E. B. (1958). Serum triglycerides in health and diabetes. *Diabetes*, 7(3), 194-201.
- Albrink, M. J., & Mann, E. B. (1958). Serum triglycerides in coronary artery disease. *Trans Assoc Am Physicians*, 71, 162-173.
- Alighieri, D. (2010). *Dante Alighieri. Tutte le Opere*. Roma: Newton Compton. Allbaugh, L. (1953). *Crete: A Case study of an undeveloped area*. Princeton: Princeton University Press.
- Allbaugh, L. (1953). *Crete: A Case study of an undeveloped area*. Princeton: Princeton University Press.
- Allport, S. (2006). *The Queen of Fats: Why Omega-3s Were Removed from the Western Diet and What We Can Do to Replace Them*. Berkeley: University of California Press.
- Alsheikh-Ali, A. A., Maddukuri, P. V., Han, H., & Karas, R. H. (2007). Effect of the Magnitude of Lipid Lowering on Risk of Elevated Liver Enzymes, Rhabdomyolysis, and Cancer Insights From Large Randomized Statin Trials. *Journal of the American College of Cardiology*, 50(5), 409-418. doi: 10.1016/j.jacc.2007.02.073
- American-Psychiatric-Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition: DSM-5*. Washington: American Psychiatric Publishing. Anfora-della-Daunia. (2013). *Olio d'oliva. Caldo o freddo?*, from [http://www.anforadelladaunia.it/?page\\_id=370](http://www.anforadelladaunia.it/?page_id=370)
- Apovian, C. M. (2004). Sugar-sweetened soft drinks, obesity, and type 2 diabetes. *JAMA*, 292(8), 978-979. doi: 10.1001/jama.292.8.978 292/8/978 [pii]
- Balk, E. M., Lichtenstein, A. H., Chung, M., Kupelnick, B., Chew, P., & Lau, J. (2006). Effects of omega-3 fatty acids on coronary restenosis, intima-media thickness, and exercise tolerance: a systematic review. *Atherosclerosis*, 184(2), 237-246. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.06.042
- Basaglia, F. (1982a). *Basaglia Scritti 1953-1968*. Torino: Einaudi. Basaglia, F. (1982b). *Basaglia Scritti 1968-1980*. Torino: Einaudi. Basaglia, F., Basaglia, F., & Castel, R. (1973). *Crimini di Pace*. Torino: Einaudi.
- Baudrillard, J. (1995). *Simulacra and Simulation (The Body, In Theory: Histories of Cultural Materialism)*.

- Ann Arbor: University of Michigan Press. Baudrillard, J. (2008). *La société de consommation, ses mythes, ses structures*. Paris: Gallimard.
- Baudrillard, J. (2010). *America*. New York: Verso Books.
- Bazzano, L. A., Li, T. Y., Joshipura, K. J., & Hu, F. B. (2008). Intake of fruit, vegetables, and fruit juices and risk of diabetes in women. *Diabetes Care*, 31(7), 1311-1317. doi: 10.2337/dc08-0080
- Binum, W., & Porter, R. (Eds.). (1993). *Companion Encyclopedia of the History of Medicine*. London: Routledge.
- Blackburn, H. (1998). *Ancestral Keys*. Retrieved 04, 2013, from [http://mbbnet.umn.edu/firsts/blackburn\\_h.html](http://mbbnet.umn.edu/firsts/blackburn_h.html)
- Blake, S. (2008). *Vitamins and Minerals Demystified*. New York: McGraw-Hill.
- Bonanome, A., & Grundy, S. M. (1988). Effect of dietary stearic acid on plasma cholesterol and lipoprotein levels. *N Engl J Med*, 318(19), 1244-1248. doi: 10.1056/NEJM198805123181905.
- Bové, J., & Vadrot, C.-M. (2009). *José Bové, un paysan pour l'Europe*. Parigi: Delachaux et Niestlé.
- Bowden, J., & Sinatra, S. (2012). *The Great Cholesterol Myth*. Beverly, MA: Rockport Publisher.
- Brasure, E. B., Henderson, T. O., Glonek, T., Pattnaik, N. M., & Scanu, A. M. (1978). Action of alpha-phospholipase A2 on human serum high density lipoprotein-3: kinetic study of the reaction by 31P nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Biochemistry*, 17(19), 3934-3938.
- Braudel, F. (1953). *Civiltà e Imperi del Mediterraneo nell'Età di Filippo II*. Torino: Einaudi.
- Braudel, F. (1979). *Civiltà Materiale, Economia e Capitalismo (Secoli XV-XVIII)*. Torino: Einaudi.
- Brescianini, S., Maggi, S., Farchi, G., Mariotti, S., Di Carlo, A., Baldereschi, M., Group, I. (2003). Low total cholesterol and increased risk of dying: are low levels clinical warning signs in the elderly? Results from the Italian Longitudinal Study on Aging. *J Am Geriatr Soc*, 51(7), 991-996.
- Brown, D. (2013). *Inferno*. New York: Transworld.
- Campbell, C. (2011). *Animal Protein -- Meat and Dairy -- Cause Cancer*. Campbell, C. (2013). *Whole: Rethinking the science of nutrition*. Dallas: BenBella Books.
- Campbell, C., & Campbell, T. (2006). *The China Study*. Dallas: BenBella Books.
- Campos, P. (2004). *The Obesity Myth: Why America's Obsession with Weight is Hazardous to Your Health*. New York: Gotham Books.
- Capriccioso, R., & Moglia, P. (Eds.). (2012). *Complementary & Alternative Medicine*. New York: Salem Health.
- Carpenter, K. J. (2000). *Beriberi, White rice, and Vitamin B. A Disease, a Cause, and a Cure*. Berkeley: University of California Press.
- Carver, R. (2005). *Tutti i Racconti*. Milano: Mondadori.
- Cassagno, N., Palos-Pinto, A., Costet, P., Breilh, D., Darmon, M., & Berard, A. M. (2005). Low amounts of trans 18:1 fatty acids elevate plasma triacylglycerols but not cholesterol and alter the cellular defence to oxidative stress in mice. *Br J Nutr*, 94(3), 346-352.
- Castelli, W. P. (1992). Concerning the possibility of a nut. *Arch Intern Med*, 152(7), 1371-1372.
- Castiglione, B. (2008). *Milano: Bibliobazaar*. Castiglioni, A. (1941). *A History of Medicine*. New York: Alfred A Knopf.
- Choi, H. K. (2005). Diet, alcohol, and gout: how do we advise patients given recent developments? *Curr Rheumatol Rep*, 7(3), 220-226.
- Choi, H. K., Atkinson, K., Karlson, E. W., Willett, W., & Curhan, G. (2004a). Alcohol intake and risk

- of incident gout in men: a prospective study. *Lancet*, 363(9417), 1277-1281. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16000-5
- Choi, H. K., Atkinson, K., Karlson, E. W., Willett, W., & Curhan, G. (2004b). Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med*, 350(11), 1093-1103. doi: 10.1056/NEJMoa035700
- Choi, H. K., Burns, L. C., Shojania, K., Koenig, N., Reid, G., Abufayyah, M., . . . Nicolaou, S. (2012). Dual energy CT in gout: a prospective validation study. *Ann Rheum Dis*, 71(9), 1466-1471. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200976
- Choi, H. K., & Curhan, G. (2005). Gout: epidemiology and lifestyle choices. *Curr Opin Rheumatol*, 17(3), 341-345.
- Choi, H. K., & Curhan, G. (2007a). Alcohol and gout. *Am J Med*, 120(10), e5; author reply e7. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.09.025
- Choi, H. K., & Curhan, G. (2007b). Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation*, 116(8), 894-900. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.703389
- Choi, H. K., & Curhan, G. (2008). Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ*, 336(7639), 309-312. doi: 10.1136/bmj.39449.819271.BE
- Choi, H. K., & Curhan, G. (2010). Coffee consumption and risk of incident gout in women: the Nurses' Health Study. *Am J Clin Nutr*, 92(4), 922-927. doi: 10.3945/ajcn.2010.29565
- Choi, H. K., De Vera, M. A., & Krishnan, E. (2008). Gout and the risk of type 2 diabetes among men with a high cardiovascular risk profile. *Rheumatology (Oxford)*, 47(10), 1567-1570. doi: 10.1093/rheumatology/ken305
- Choi, H. K., Ford, E. S., Li, C., & Curhan, G. (2007). Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*, 57(1), 109-115. doi: 10.1002/art.22466
- Choi, H. K., Gao, X., & Curhan, G. (2009). Vitamin C intake and the risk of gout in men: a prospective study. *Arch Intern Med*, 169(5), 502-507. doi: 10.1001/archinternmed.2008.606
- Choi, H. K., Mount, D. B., Reginato, A. M., American College of P., & American Physiological, S. (2005). Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med*, 143(7), 499-516.
- Choi, H. K., Soriano, L. C., Zhang, Y., & Rodriguez, L. A. (2012). Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ*, 344, d8190. doi: 10.1136/bmj.d8190
- Choi, H. K., Willett, W., & Curhan, G. (2007). Coffee consumption and risk of incident gout in men: a prospective study. *Arthritis Rheum*, 56(6), 2049-2055. doi: 10.1002/art.22712
- Choi, H. K., Willett, W., & Curhan, G. (2010). Fructose-rich beverages and risk of gout in women. *JAMA*, 304(20), 2270-2278. doi: 10.1001/jama.2010.1638
- Choi, H. K., Zhu, Y., & Mount, D. B. (2010). Genetics of gout. *Curr Opin Rheumatol*, 22(2), 144-151. doi: 10.1097/BOR.0b013e32833645e8
- Choi, J. M., Romeo, R. D., Brake, W. G., Bethea, C. L., Rosenwaks, Z., & McEwen, B. S. (2003). Estradiol increases pre- and post-synaptic proteins in the CA1 region of the hippocampus in female rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *Endocrinology*, 144(11), 4734-4738. doi: 10.1210/en.2003-0216
- Choi, J. S., Kim, D., Hong, Y. M., Mizuno, S., & Joo, C. K. (2006). Inhibition of nNOS and COX-2 expression by lutein in acute retinal ischemia. *Nutrition*, 22(6), 668-671. doi: S0899-9007(06)00112-2 [pii]
- Christian, D. (2011). *Maps of Time: an introduction to Big History*. Berkeley: University of California Press.

- Claxton, A. J., Jacobs, D. R., Jr., Iribarren, C., Welles, S. L., Sidney, S., & Feingold, K. R. (1998). Association between serum total cholesterol and HIV infection in a high-risk cohort of young men. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 17(1), 51-57.
- Cleland, L. G., James, M. J., Neumann, M. A., D'Angelo, M., & Gibson, R. A. (1992). Linoleate inhibits EPA incorporation from dietary fish-oil supplements in human subjects. *Am J Clin Nutr*, 55(2), 395-399.
- Clifton, P. M., Keogh, J. B., & Noakes, M. (2004). Trans fatty acids in adipose tissue and the food supply are associated with myocardial infarction. *J Nutr*, 134(4), 874-879.
- Connor, W. E., DeFrancesco, C. A., & Connor, S. L. (1993). N-3 fatty acids from fish oil. Effects on plasma lipoproteins and hypertriglyceridemic patients. *Ann N Y Acad Sci*, 683, 16-34.
- Cordain, L. (2002). Hunter-gatherers: An interdisciplinary perspective. *American Journal of Human Biology*, 14(2), 280-281. doi: Doi 10.1002/Ajhb.10012
- Coulston, A. M., Liu, G. C., & Reaven, G. M. (1983). Plasma glucose, insulin and lipid responses to high-carbohydrate low-fat diets in normal humans. *Metabolism*, 32(1), 52-56.
- Cresta, M., Ledermann, S., & Garnier, A. (1969). Étude des consommations alimentaires des population de onze régions de la Communauté Européenne en vue de la détermination des niveaux de contamination radioactive.
- Bruxelles: Rapport établi au Centre d'Étude Nucléaire de Fontenay-aux-Roses, France. de Lorgeril, M., & Salen, P. (1999). Wine ethanol, platelets, and Mediterranean diet. *Lancet*, 353(9158), 1067-1067. doi: Doi 10.1016/S0140-6736(99)00454-7
- de Lorgeril, M., Salen, P., Martin, J. L., Monjaud, I., Delaye, J., & Mamelie, N. (1999). Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction - Final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*, 99(6), 779-785.
- Delillo, D. (2010). *Cosmopolis*. Torino: Einaudi.
- Delorgeril, M., Renaud, S., Mamelie, N., Salen, P., Martin, J. L., Monjaud, I., . . . Delaye, J. (1994). Mediterranean Alpha-Linolenic Acid-Rich Diet in Secondary Prevention of Coronary Heart-Disease. *Lancet*, 343(8911), 1454-1459. doi:
- Dirlewanger, M., Schneiter, P., Jequier, E., & Tappy, L. (2000). Effects of fructose on hepatic glucose metabolism in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 279(4), E907-911.
- Do, C., Huyghe, E., Lapeyre-Mestre, M., Montastruc, J. L., & Bagheri, H. (2009). Statins and erectile dysfunction: results of a case/non-case study using the French Pharmacovigilance System Database. *Drug Saf*, 32(7), 591-597. doi: 10.2165/00002018-200932070-00005
- Doyle, A. C. (2010).
- Dreon, D. M., Fernstrom, H. A., Campos, H., Blanche, P., Williams, P. T., & Krauss, R. M. (1998). Change in dietary saturated fat intake is correlated with change in mass of large low-density-lipoprotein particles in men. *Am J Clin Nutr*, 67(5), 828-836.
- Dubos, R. (1962). *I sogni della ragione* Torino: Boringhieri. Dubos, R. (1968). *Man Medicine and Environment*. London: Pall Mall. Dubos, R. (2013). *Un animale così umano. Come l'ambiente che ci circonda può cambiare la nostra natura umana* Roma: Castelvechi.
- Elliott, S. S., Keim, N. L., Stern, J. S., Teff, K., & Havel, P. J. (2002). Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *Am J Clin Nutr*, 76(5), 911-922.
- Faith, M. S., Dennison, B. A., Edmunds, L. S., & Stratton, H. H. (2006). Fruit juice intake predicts increased adiposity gain in children from low-income families: weight status-by-environment interaction. *Pediatrics*, 118(5), 2066-2075. doi: 118/5/2066 [pii] 10.1542/peds.2006-1117
- Faloon, W. (2010). Startling Findings About Vitamin D Levels in Life Extension Members, *Life Extension Magazine*, January. from [http://www.lef.org/magazine/mag2010/jan2010\\_Startling-Findings-About-](http://www.lef.org/magazine/mag2010/jan2010_Startling-Findings-About-)

- Fanu, J. L. (2012). *The Rise and Fall of Modern Medicine* New York: Basic Books.
- Ferro-Luzzi, A., & Branca, F. (1995). Mediterranean diet, Italian-style: prototype of a healthy diet. *Am J Clin Nutr*, 61(6 Suppl), 1338S-1345S.
- Ferro-Luzzi, A., Maiani, G., & Catasta, G. (1999). Flavonoids of the Mediterranean diet. *Atherosclerosis*, 144, 169-170. doi: Doi 10.1016/S0021-9150(99)80646-7
- Flegel, W. A., Baumstark, M. W., Weinstock, C., Berg, A., & Northoff, H. (1993). Prevention of endotoxin-induced monokine release by human low- and high-density lipoproteins and by apolipoprotein A-I. *Infect Immun*, 61(12), 5140-5146.
- Flegel, W. A., Wolpl, A., Mannel, D. N., & Northoff, H. (1989). Inhibition of endotoxin-induced activation of human monocytes by human lipoproteins. *Infect Immun*, 57(7), 2237-2245.
- Foer, J. S. (2010). *Eating Animals*. London: Penguin.
- Foster-Powell, K., Holt, S. H., & Brand-Miller, J. C. (2002). International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr*, 76(1), 5-56.
- Freiberg, M. S., Cabral, H. J., Heeren, T. C., Vasan, R. S., Curtis Ellison, R., Third National, H., & Nutrition Examination, S. (2004). Alcohol consumption and the prevalence of the Metabolic Syndrome in the US.: a cross-sectional analysis of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*, 27(12), 2954-2959.
- Fuh, M. M., Shieh, S. M., Wu, D. A., Chen, Y. D., & Reaven, G. M. (1987). Abnormalities of carbohydrate and lipid metabolism in patients with hypertension. *Arch Intern Med*, 147(6), 1035-1038.
- Fukuyama, F. (2003). *La fine della storia e l'ultimo uomo* Milano: Rizzoli.
- Gadamer, H. G. (1960). *Verità e Metodo*. Milano: Bompiani.
- Gadamer, H. G. (1993). *Dove si nasconde la salute*. Milano: Raffaello Cortina Editore.
- Galloway, J. (Ed.). (2000). *The Cambridge World History of Food*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Gard, M., & Campos, P. (2004). *The Obesity Epidemic: Science, Morality and Ideology*. New York: Amazon Media.
- Gaziano, J. M., Hennekens, C. H., O'Donnell, C. J., Breslow, J. L., & Buring, J. E. (1997). Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation*, 96(8), 2520-2525.
- Gazzaniga, M. (2013). *Chi comanda? Scienza, mente e libero arbitrio*. Milano: Le Scienze. GeoCurrents. (2013). from <http://geocurrents.info/cultural-geography/>
- Gibbs, W. (2005). Obesity: an Overblown Epidemic? *Scientific American*, June, 70-77.
- Gibbs, W. (2005). Obesity: an Overblown Epidemic? *Scientific American*, June, 70-77.
- Ginzburg, C. (1983). Clues: Morelli, Freud, and Sherlock Holmes. In U. Eco & T. Sebeok (Eds.), *The Sign of Three* (pp. 81-118). Bloomington: Indiana University Press.
- Ginzburg, C. (1992). *The Cheese and the Worms: The Cosmos of a Sixteenth-Century Miller*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press.
- Ginzburg, C. (1998). *Occhiacci di legno. Nove riflessioni sulla distanza*. Milano: Feltrinelli.
- Ginzburg, C. (2001). *Rapporti di forza. Storia retorica prova*. Milano: Feltrinelli.
- Ginzburg, C. (2006). *Il giudice e lo storico*. Milano: Feltrinelli.
- Ginzburg, C. (2008). *Storia notturna. Una decifrazione del sabba*. Torino: Einaudi.
- Ginzburg, C. (2009). *Il formaggio e i vermi. Il cosmo di un mugnaio del '500*. Torino: Einaudi.
- Ginzburg, C. (2012). *Threads and Traces. True False Fictive*. Berkeley: University of California Press.
- Golomb, B. A., McGraw, J. J., Evans, M. A., & Dimsdale, J. E. (2007). Physician response to patient reports of adverse drug effects: implications for patient-targeted adverse effect surveillance. *Drug Saf*, 30(8), 669-

675. doi: 3083 [pii]

Goodwin, F., & Jamison, K. R. (2007). *Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression* Oxford: Oxford University Press.

Graedon, J., & Graedon, T. (2013). Graveline, D. (2010). *Lipitor® Thief of Memory*. New York: Amazon Media. Graveline, D. (2013). Graveline, D. (2013).

Gropper, S., Smith, J., & Groff, J. (Eds.). (2009). *Advanced Nutrition and Human Metabolism*. Belmont, CA: Wadsworth.

Gulaya, N. M., Margitich, V. M., Govseeva, N. M., Klimashevsky, V. M., Gorpynchenko, II, & Boyko, M. I. (2001). Phospholipid composition of human sperm and seminal plasma in relation to sperm fertility. *Arch Androl*, 46(3), 169-175.

Gyorgy, S. (2013). *Nutritionism*. New York: Columbia University Press. Haag, M., & Dippenaar, N. G. (2005). Dietary fats, fatty acids and insulin resistance: short review of a multifaceted connection. *Med Sci Monit*, 11(12), RA359-367.

Haag, M., & Dippenaar, N. G. (2005). Dietary fats, fatty acids and insulin resistance: short review of a multifaceted connection. *Med Sci Monit*, 11(12), RA359-367.

Halldorson, S. (2007). *The Hero in Contemporary American Fiction. The Works of Saul Bellow and Don DeLillo*. New York: Palgrave Macmillan.

Haywood, J. (2011). *The New Atlas of World History: Global Events at a Glance* Princeton: Princeton University Press. Helstosky, C. (2004). *Garlic and Oil. Politics and Food in Italy*. New York: Berg.

Hofstadter, D. R. (1990). *Gödel, Escher, Bach*. Milano: Adelphi.

Horwich, T. B., Hamilton, M. A., Maclellan, W. R., & Fonarow, G. C. (2002). Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. *J Card Fail*, 8(4), 216-224.

Hoyt, G., Hickey, M. S., & Cordain, L. (2005). Dissociation of the glycaemic and insulinaemic responses to whole and skimmed milk. *Br J Nutr*, 93(2), 175-177. doi: S000711450500022X [pii]

Hulbert, A. J. (2007). Membrane fatty acids as pacemakers of animal metabolism. *Lipids*, 42(9), 811-819. doi: 10.1007/s11745-007-3058-0

Hulbert, A. J. (2008). The links between membrane composition, metabolic rate and lifespan. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 150(2), 196-203. doi: 10.1016/j.cbpa.2006.05.014

Hulbert, A. J. (2010). Metabolism and longevity: is there a role for membrane fatty acids? *Integr Comp Biol*, 50(5), 808-817. doi: 10.1093/icb/icq007

Hulbert, A. J. (2011). Longevity, lipids and *C. elegans*. *Aging (Albany NY)*, 3(2), 81-82.

Hulbert, A. J., & Else, P. L. (1999). Membranes as possible pacemakers of metabolism. *J Theor Biol*, 199(3), 257-274. doi: 10.1006/jtbi.1999.0955

Hulbert, A. J., Faulks, S. C., & Buffenstein, R. (2006). Oxidation-resistant membrane phospholipids can explain longevity differences among the longest-living rodents and similarly-sized mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 61(10), 1009-1018.

Hulbert, A. J., Kelly, M. A., & Abbott, S. K. (2013). Polyunsaturated fats, membrane lipids and animal longevity. *J Comp Physiol B*. doi: 10.1007/s00360-013-0786-8

Hulbert, A. J., Pamplona, R., Buffenstein, R., & Buttemer, W. A. (2007). Life and death: metabolic rate, membrane composition, and life span of animals. *Physiol Rev*, 87(4), 1175-1213. doi: 10.1152/physrev.00047.2006

- Hulbert, A. J., Turner, N., Storlien, L. H., & Else, P. L. (2005). Dietary fats and membrane function: implications for metabolism and disease. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 80(1), 155-169. Iowa. (2013).
- Iribarren, C., Jacobs, D. R., Jr., Sidney, S., Claxton, A. J., & Feingold, K. R. (1998). Cohort study of serum total cholesterol and in-hospital incidence of infectious diseases. *Epidemiol Infect*, 121(2), 335-347.
- Iribarren, C., Jacobs, D. R., Jr., Sidney, S., Claxton, A. J., Gross, M. D., Sadler, M., & Blackburn, H. (1997). Serum total cholesterol and risk of hospitalization, and death from respiratory disease. *Int J Epidemiol*, 26(6), 1191-1202. Jacobs, D., Blackburn, H., Higgins, M., Reed, D., Iso, H., McMillan, G., . . . et al. (1992). Report of the Conference on Low Blood Cholesterol: Mortality Associations. *Circulation*, 86(3), 1046-1060.
- Jakobsen, M. U., Dethlefsen, C., Joensen, A. M., Stegger, J., Tjonneland, A., Schmidt, E. B., & Overvad, K. (2010). Intake of carbohydrates compared with intake of saturated fatty acids and risk of myocardial infarction: importance of the glycemic index. *Am J Clin Nutr*, 91(6), 1764-1768. doi: 10.3945/ajcn.2009.29099
- James, J., Thomas, P., Cavan, D., & Kerr, D. (2004). Preventing childhood obesity by reducing consumption of carbonated drinks: cluster randomised controlled trial. *BMJ*, 328(7450), 1237. doi: 10.1136/bmj.38077.458438.EE [pii]
- Jeppesen, J., Chen, Y. D., Zhou, M. Y., Wang, T., & Reaven, G. M. (1995). Effect of variations in oral fat and carbohydrate load on postprandial lipemia. *Am J Clin Nutr*, 62(6), 1201-1205.
- Johnson-Anuna, L. N., Eckert, G. P., Keller, J. H., Igbavboa, U., Franke, C., Fechner, T., . . . Wood, W. G. (2005). Chronic administration of statins alters multiple gene expression patterns in mouse cerebral cortex. *J Pharmacol Exp Ther*, 312(2), 786-793. doi: 10.1124/jpet.104.075028
- Jucker, B. M., Barucci, N., & Shulman, G. I. (1999). Metabolic control analysis of insulin-stimulated glucose disposal in rat skeletal muscle. *Am J Physiol*, 277(3 Pt 1), E505-512.
- Jurmain, R., Kilgore, L., & Trevathan, W. (Eds.). (2011). *Essentials of Physical Anthropology*. Belmont Wadsworth. Kafka, F. (2013). *Kafka. Tutte le Opere*. Roma: Newton Compton.
- Kanat, M., Serin, E., Tunckale, A., Yildiz, O., Sahin, S., Bolayirli, M., . . . Oguz, A. (2009). A multi-center, open label, crossover designed prospective study evaluating the effects of lipid lowering treatment on steroid synthesis in patients with Type 2 diabetes (MODEST Study). *J Endocrinol Invest*, 32(10), 852-856. doi: 10.3275/6500 6500
- Kandel, E. (2012). *L'età dell'inconscio. Arte, mente e cervello dalla grande Vienna ai nostri giorni*. Milano: Raffaello Cortina Editore. Kandel, E. (2013). *The Age of Insight: The Quest to Understand the Unconscious in Art, Mind, and Brain, from Vienna 1900 to the Present* London: Random House.
- Kantor, J., Bilker, W. B., Glasser, D. B., & Margolis, D. J. (2002). Prevalence of erectile dysfunction and active depression: an analytic cross-sectional study of general medical patients. *Am J Epidemiol*, 156(11), 1035-1042. Kendrick, M. (2007). *The Great Cholesterol Con*. London: John Blake.
- Keys, A. (1970). *Coronary Heart Disease in Seven Countries*. *Circulation*, 41(1), 1-211. Keys, A. (Ed.). (1980). *Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Lecoultre, V., Benoit, R., Carrel, G., Schutz, Y., Millet, G. P., Tappy, L., & Schneiter, P. (2010). Fructose and glucose co-ingestion during prolonged exercise increases lactate and glucose fluxes and oxidation compared with an equimolar intake of glucose. *Am J Clin Nutr*, 92(5), 1071-1079. doi: 10.3945/ajcn.2010.29566.
- Linetti, A., Fratangeli, A., Taverna, E., Valnegri, P., Francolini, M., Cappello, V. Rosa, P. (2010). Cholesterol reduction impairs exocytosis of synaptic vesicles. *J Cell Sci*, 123(Pt 4), 595-605. doi: 10.1242/jcs.060681
- Looker, A. C. (2011). *Vitamin D Status: United States, 2001–2006*, Centers for Disease Control and Prevention, NCHS Data Brief No. 59, March. from <http://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db59.htm>

- MacLean, C. H., Newberry, S. J., Mojica, W. A., Khanna, P., Issa, A. M., Suttorp, M. J., Morton, S. C. (2006). Effects of omega-3 fatty acids on cancer risk: a systematic review. *JAMA*, 295(4), 403-415. doi: 10.1001/jama.295.4.403
- Madjid, M., Naghavi, M., Malik, B. A., Litovsky, S., Willerson, J. T., & Casscells, W. (2002). Thermal detection of vulnerable plaque. *Am J Cardiol*, 90(10C), 36L-39L. doi: S0002914902029624 [pii] Malkin, C. J., Channer, K. S., & Jones, T. H. (2010). Testosterone and heart failure. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 17(3), 262-268. doi: 10.1097/MED.0b013e328339543e
- Mann, G. (1985). Doing the Wrong Things. *Nutrition Today*, 20(4), 12-14. Mann, G. V., Spoerry, A., Gray, M., & Jarashow, D. (1972). Atherosclerosis in the Masai. *Am J Epidemiol*, 95(1), 26-37.
- McNamara, R. (2013). *The Omega-3 Fatty Acid Deficiency Syndrome. Opportunities for Disease Prevention*. New York: Nova Publisher.
- Miller, N. E., Thelle, D. S., Forde, O. H., & Mjos, O. D. (1977). The Tromso heart-study. High-density lipoprotein and coronary heart-disease: a prospective case-control study. *Lancet*, 1(8019), 965-968. Mitchell, D. C., Gawrisch, K., Litman, B. J., & Salem, N., Jr. (1998). Why is docosahexaenoic acid essential for nervous system function? *Biochem Soc Trans*, 26(3), 365-370.
- Nestle, M. (2010). *What to Eat*. New York: North Point Press. Nestle, M., & Pollan, M. (2013). *Food Politics: How the Food Industry Influences Nutrition and Health*. University of California Press: Berkeley.
- Ngo Sock, E. T., Le, K. A., Ith, M., Kreis, R., Boesch, C., & Tappy, L. (2010). Effects of a short-term overfeeding with fructose or glucose in healthy young males. *Br J Nutr*, 103(7), 939-943. doi: 10.1017/S0007114509992819 S0007114509992819 [pii]
- O'Brien, P. (Ed.). (2002). *Philip's Atlas of World History*. London: Octopus Publishing Group. Ogushi, Y., Hamazaki, T., & Kirihara, Y. (2009). Blood cholesterol as a good marker of health in Japan. *World Rev Nutr Diet*, 100, 63-70. doi: 10.1159/000235712 000235712 [pii]
- Pattnaik, N. M., Montes, A., Hughes, L. B., & Zilversmit, D. B. (1978). Cholesteryl ester exchange protein in human plasma isolation and characterization. *Biochim Biophys Acta*, 530(3), 428-438.
- Petrini, C. (2009). *Terra Madre: Come non farci mangiare dal cibo*. Firenze: Giunti. Petrini, C., Furlan, C., Hunt, J., & Waters, A. (2013). *Slow Food Nation: Why Our Food Should Be Good, Clean, and Fair*. Milano: Rizzoli.
- Preiss, D., & Ray, K. K. (2011). Intensive glucose lowering treatment in type 2 diabetes. *BMJ*, 343, d4243. doi: 10.1136/bmj.d4243 Preiss, D., & Sattar, N. (2011a). The case for diabetes screening: ADDITION-Europe. *Lancet*, 378(9786), 106-108. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60819-2
- Preiss, D., & Sattar, N. (2011b). Statins and the risk of new-onset diabetes: a review of recent evidence. *Curr Opin Lipidol*, 22(6), 460-466. doi: 10.1097/MOL.0b013e32834b4994
- Preiss, D., Sattar, N., & McMurray, J. J. (2011). A systematic review of event rates in clinical trials in diabetes mellitus: the importance of quantifying baseline cardiovascular disease history and proteinuria and implications for clinical trial design. *Am Heart J*, 161(1), 210-219 e211. doi: 10.1016/j.ahj.2010.10.019
- Preiss, D., Seshasai, S. R., Welsh, P., Murphy, S. A., Ho, J. E., Waters, D. D., . . . Ray, K. K. (2011). Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*, 305(24), 2556-2564. doi: 10.1001/jama.2011.860
- Reaven, G., Calciano, A., Cody, R., Lucas, C., & Miller, R. (1963). Carbohydrate Intolerance and Hyperlipemia in Patients with Myocardial Infarction without Known Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 23, 1013-1023.
- Reaven, G., Strom, T. K., & Fox, B. (2001). *Syndrome X: The Silent Killer: the New Heart Disease Risk*. Monaco: Simon & Schuster. Reaven, G. M. (1988). Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37(12), 1595-1607.

- Reaven, G. M. (2005). The metabolic syndrome: requiescat in pace. *Clin Chem*, 51(6), 931-938. doi: 10.1373/clinchem.2005.048611
- Reaven, P., Parthasarathy, S., Grasse, B. J., Miller, E., Steinberg, D., & Witztum, J. L. (1993). Effects of oleate-rich and linoleate-rich diets on the susceptibility of low density lipoprotein to oxidative modification in mildly hypercholesterolemic subjects. *J Clin Invest*, 91(2), 668-676. doi: 10.1172/JCI116247
- Reaven, P. D., & Witztum, J. L. (1993). Comparison of supplementation of RRR-alpha-tocopherol and racemic alpha-tocopherol in humans. Effects on lipid levels and lipoprotein susceptibility to oxidation. *Arterioscler Thromb*, 13(4), 601-608.
- Rocca, B. (2004). *La cura della salute*. Torino: Minerva Medica. Rocca, B. (2008). *Medicina Quantistica Molecolare. La dinamica della vita*. Milano: Tecniche Nuove. Rocca, B. (2013a). *Cibo e Salute*. from <http://www.globalhealth.it/sn/arte-di-vivere/cibo-e-salute/>
- Rocca, B. (2013b). *Il coraggio di avere coraggio - La paura di avere paura*. Retrieved from <http://www.globalhealth.it/sn/storie-brevi/il-coraggio-di-avere-coraggio-la-paura-di-avere-paura/>
- Rocca, B. (2013c). *Medicina Antica e Medicina Moderna*. 2013, from <http://www.globalhealth.it/sn/scienza-e-salute/medicina-antica-e-medicina-moderna/> Rocca, B. (2013d). *Medicina Investigativa Moderna*. from <http://www.globalhealth.it/medicina-moderna-programma-di-ricerca/>
- Rocca, B. (2013e). *Medicina Scienza e Arte*. from [http://www.globalhealth.it/?page\\_id=72](http://www.globalhealth.it/?page_id=72) Rocca, B. (2013f). *Teoria e Esperienza nella Pratica clinica*. from <http://www.globalhealth.it/sn/arte-di-vivere/politica-e-salute/teoria-e-storia/>
- Rocca, B. (2013g). *Teoria e Riduzionismo nella Scienza e nella Società*. from <http://www.globalhealth.it/sn/arte-di-vivere/politica-e-salute/teoria-e-storia-2/> Rocca, B., & Ribotto, M. (1985). *Prescrivere*. Torino: Minerva Medica. Rocca, W. A. (1992). Distorsioni (bias) in epidemiologia analitica. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale*, 1(3), 177-183.
- Rose, D., Bodor, J. N., & Chilton, M. (2006). Has the WIC incentive to formula-feed led to an increase in overweight children? *J Nutr*, 136(4), 1086-1090.
- Sathyapalan, T., Kilpatrick, E. S., Coady, A. M., & Atkin, S. L. (2009). The effect of atorvastatin in patients with polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*, 94(1), 103-108. doi: 10.1210/jc.2008-1750 jc.2008-1750 [pii]
- Sathyapalan, T., Kilpatrick, E. S., Coady, A. M., & Atkin, S. L. (2010). Atorvastatin pretreatment augments the effect of metformin in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf)*, 72(4), 566-568. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03678.x CEN3678 [pii]
- Shen, D. C., Shieh, S. M., Fuh, M. M., Wu, D. A., Chen, Y. D., & Reaven, G. M. (1988). Resistance to insulin-stimulated-glucose uptake in patients with hypertension. *J Clin Endocrinol Metab*, 66(3), 580-583.
- Shrivastava, S., Pucadyil, T. J., Paila, Y. D., Ganguly, S., & Chattopadhyay, A. (2010). Chronic cholesterol depletion using statin impairs the function and dynamics of human serotonin(1A) receptors. *Biochemistry*, 49(26), 5426-5435. doi: 10.1021/bi100276b
- Tappy, L., & Le, K. A. (2010). Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev*, 90(1), 23-46. doi: 10.1152/physrev.00019.2009 90/1/23 [pii] Tappy, L., Le, K. A., Tran, C., & Paquot, N. (2010). Fructose and metabolic diseases: new findings, new questions. *Nutrition*, 26(11-12), 1044-1049. doi: 10.1016/j.nut.2010.02.014 S0899-9007(10)00073-0 [pii]
- Taubes, G. (2001). The soft science of dietary fat. *Science*, 291(5513), 2536+. doi: Doi 10.1126/Science.291.5513.2536
- Vartanian, L. R., Schwartz, M. B., & Brownell, K. D. (2007). Effects of soft drink consumption on nutrition and health: a systematic review and meta-analysis. *Am J Public Health*, 97(4), 667-675. doi:

AJPH.2005.083782 [pii] 10.2105/AJPH.2005.083782.

Warensjo, E., Sundstrom, J., Lind, L., & Vessby, B. (2006). Factor analysis of fatty acids in serum lipids as a measure of dietary fat quality in relation to the metabolic syndrome in men. *Am J Clin Nutr*, 84(2), 442-448.

Watkins, L. O. (1982). Multiple risk factor intervention for prevention of coronary artery disease. *J Med Assoc Ga*, 71(2), 139-141. WHO/FAO. (1993). World Health Organization and Food and Agriculture Organization. Food and health indicators in Europe: Nutrition and health, 1961–1990. Copenhagen: Computer program. Women's-Health-Initiative.

Wrigley, C. (Ed.). (2004). *Encyclopedia of Grain Science*. Philadelphia: Elsevier. Yalow, R. S. (1992). The Nobel lectures in immunology. The Nobel Prize for Physiology or Medicine, 1977 awarded to Rosalyn S. Yalow. *Scand J Immunol*, 35(1), 1-23.

Yalow, R. S., & Berson, S. A. (1960). Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Invest*, 39, 1157-1175. doi: 10.1172/JCI104130 Yudkin, J. (1972). *Pure, White and Deadly*. London: Penguin Book.

Yu W., Rohli K.E., Yang S., Jia P. Impact of obesity on COVID-19 patients. *J. Diabetes Complicat*. 2021;35:107817. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107817.

World Health Organization . Obesity and Overweight Fact Sheet. WHO; Geneva, Switzerland: 2018.

Batch J.T., Lamsal S.P., Adkins M., Sultan S., Ramirez M.N. Advantages and Disadvantages of the Ketogenic Diet: A Review Article. *Cureus*. 2020;12:e9639. doi: 10.7759/cureus.9639.

World Health Organization PASSI Surveillance System. 2019. [(accessed on 9 March 2022)].

WHO Consultation on Obesity. World Health Organization . Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation. Vol. 894. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2000. 252 (WHO Technical Report Series).

Varkevisser R.D.M., Van Stralen M.M., Kroeze W., Ket J.C.F., Steenhuis H.M. Determinants of weight loss maintenance: A systematic review. *Obes. Rev*. 2019;20:171–211. doi: 10.1111/obr.12772.

Magkos F., Fraterrigo G., Yoshino J., Luecking C., Kirbach K., Kelly S.C., de las Fuentes L., He S., Okunade A.L., Patterson B.W., et al. Effects of moderate and subsequent progressive weight loss on metabolic function and adipose tissue biology in humans with obesity. *Cell Metab*. 2016;23:591–601. doi: 10.1016/j.cmet.2016.02.005.

Standard Italiani per la Cura Dell'obesità SIO—ADI 2016–2017. Società Italiana dell'Obesità; Milan, Italy: 2017.

Kushner R. Obesity 2021: Current clinical management of a chronic serious disease. Supplement to the journal of family practice. *J. Fam. Pract*. 2021;70:S35–S40.

Wing R.R., Lang W., Wadden T.A., Safford M., Knowler W.C., Bertoni A.G., Hill J.O., Brancati F.L., Peters A., Wagenknecht L., et al. Benefit of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:1481–1486. doi: 10.2337/dc10-2415.

Paoli A., Bianco A., Grimaldi K.A., Lodi A., Bosco G. Long term successful weight loss with a combination biphasic ketogenic Mediterranean diet and Mediterranean diet maintenance protocol. *Nutrients*. 2013;5:5205–5217. doi: 10.3390/nu5125205.

Di Rosa C., Lattanzi G., Taylor S.F., Manfrini S., Khazrai Y.M. Very low—Calorie ketogenic diets in overweight and obesity treatment: Effects on anthropometric parameters, body composition, satiety, lipid profile and microbiota. *Obes. Res. Clin. Pract*. 2020;14:491–503. doi: 10.1016/j.orcp.2020.08.009.

Kim J.Y. Optimal Diet Strategies for Weight Loss and Weight Loss Maintenance. *J. Obes. Metab. Syndr*. 2021;30:20–31. doi: 10.7570/jomes20065.

- Muscogiuri G., El Goch M., Colao A., Hassapidou M., Yumuk V., Busetto L. Obesity Management Task Force (OMTF) of the European Association for the study of Obesity (EASO) European Guidelines for Obesity Management in Adults with a Very Low-Calorie Ketogenic Diet: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes. Facts.* 2021;14:222–245. doi: 10.1159/000515381.
- Castellana M., Conte E., Cignarelli A., Perrini S., Giustina A., Giovannella L., Giorgino F., Trimboli P. Efficacy and safety of very low—Calorie ketogenic diet (VLCKD) in patients with overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2019;21:5–16. doi: 10.1007/s11154-019-09514-y.
- Masood W., Annamaraju P., Uppaluri K.R. *Ketogenic Diet.* StatPearls Publishing; Treasure Island, FL, USA: 2022.
- Serra-Majem L., Tomaino L., Dernini S., Berry E.M., Lairon D., de la Cruz J.N., Bach-Faig A., Donini L.M., Medina F.X., Belahsen R., et al. Updating the Mediterranean Diet Pyramid towards sustainability: Focus on environmental concerns. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020;17:8758. doi: 10.3390/ijerph17238758.
- Landry M.J., Crimarco A., Perelman D., Lindsay R.D., Petlura C., Aronica L., Robinson J.L., Kim S.H., Gardner D. Adherence to Ketogenic and Mediterranean Study Diets in a Crossover Trial: The Keto—Med Randomized Trial. *Nutrients.* 2021;13:967. doi: 10.3390/nu13030967.
- Keys A.B. *How to Eat Well and Stay Well the Mediterranean Way.* Doubleday; Garden City, NY, USA: 1975. p. 488.
- Bach-Faig A., Berry E.M., Lairon D., Reguant J., Trichopoulou A., Dernini S., Medina F.X., Battino M., Belahsen R., Miranda G., et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr.* 2011;14:2274–2284. doi: 10.1017/S1368980011002515.
- Diolintzi A., Panagiotakos D.B., Sidossis L.S. From Mediterranean diet to Mediterranean lifestyle: A narrative review. *Public Health Nutr.* 2019;22:2703–2713. doi: 10.1017/S1368980019000612.
- Schroder H. Protective mechanisms of the Mediterranean diet in obesity and type 2 diabetes. *J. Nutr. Biochem.* 2007;18:149–160. doi: 10.1016/j.jnutbio.2006.05.006.
- Willett W.C., Leibel R.L. Dietary fat is not a major determinant of body fat. *Am. J. Med.* 2002;113((Suppl. 9B)):47S–59S. doi: 10.1016/S0002-9343(01)00992-5
- Mancini J.G., Filion K.B., Atallah R., Eisenberg M.J. Systematic review of the Mediterranean diet for long-term weight loss. *Am. J. Med.* 2016;129:407–415. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.11.028.
- Cheskin L.J., Kahan S. Low-carbohydrate and Mediterranean diets led to greater weight loss than a low-fat diet in moderately obese adults. *EBM.* 2008;13:6. doi: 10.1136/ebm.13.6.176.
- Keys A., Menotti A., Karvonen M.J., Aravanis C., Blackburn H., Buzina R., Djordjevic B.S., Dontas A.S., Fidanza F., Keys M.H., et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am. J. Epidemiol.* 1986;124:903–915. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114480.
- Estruch R., Ros E., Salas-Salvadó J., Covas M.I., Corella D., Arós F., Gómez-Gracia E., Ruiz-Gutiérrez V., Fiol M., Lapetra J., et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N. Engl. J. Med.* 2018;378:e34. doi: 10.1056/NEJMoa1800389.
- Dinu M., Pagliai G., Casini A., Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2018;72:30–43. doi: 10.1038/ejcn.2017.58.
- Muscogiuri G., Barrea L., Laudisio D., Pugliese G., Salzano C., Savastano S., Colao A. The management of very low-calorie ketogenic diet in obesity outpatient clinic: A practical guide. *J. Transl. Med.* 2019;17:356. doi: 10.1186/s12967-019-2104-z.

- Trimboli P, Castellana M, Bellido D, Casanueva F.F. Confusion in the nomenclature of ketogenic diets blurs evidence. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2020;21:1–3. doi: 10.1007/s11154-020-09546-9.
- Krebs H.A. The regulation of the release of ketone bodies by the liver. *Adv. Enzym. Regul.* 1966;4:339–354. doi: 10.1016/0065-2571(66)90027-6.
- Caprio M, Infante M, Moriconi E, Armani A, Fabbri A, Mantovani G, Mariani S, Lubrano C, Poggiogalle E, Migliaccio S, et al. Very-low-calorie ketogenic diet (VLCKD) in the management of metabolic diseases: Systematic review and consensus statement from the Italian Society of Endocrinology (SIE) *J. Endocrinol. Investig.* 2019;45:1365–1386. doi: 10.1007/s40618-019-01061-2.
- Spera G, Mariani S. Diete chetogeniche: Ruolo nel trattamento di sovrappeso e obesità *L'endocrinologo.* 2017;18:285–290. doi: 10.1007/s40619-017-0376-1.
- Moreno B, Bellido D, Sajoux I, Goday A, Saavedra D, Crujeiras A.B., Casanueva F.F. Comparison of a very low-calorie-ketogenic diet with a standard low-calorie diet in the treatment of obesity. *Endocrine.* 2014;47:793–805. doi: 10.1007/s12020-014-0192-3.
- Moreno B, Crujeiras A.B., Bellido D, Sajoux I, Casanueva F.F. Obesity treatment by very low-calorie-ketogenic diet at two years: Reduction in visceral fat and on the burden of disease. *Endocrine.* 2016;54:681–690. doi: 10.1007/s12020-016-1050-2.
- Castro A.I., Gomez-Arbelaez D., Crujeiras A.B., Granero R., Aguera Z., Jimenez-Murcia S., Sajoux I, Lopez-Jaramillo P, Fernandez-Aranda F, Casanueva F.F. Effect of a very low-calorie ketogenic diet on food and alcohol cravings physical and sexual activity, sleep disturbances, and quality of life in obese patients. *Nutrients.* 2018;10:1348. doi: 10.3390/nu10101348.
- Gomez-Arbelaez D., Bellido D., Castro A.I., Ordoñez-Mayan L., Carreira J., Galban C., Martinez-Olmos M.A., Crujeiras A.B., Sajoux I, Casanueva F.F. Body composition changes after very low-calorie- ketogenic diet in obesity evaluated by three standardized methods. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016;102:488–498. doi: 10.1210/jc.2016-2385.
- Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation. 2008. [(accessed on 13 September 2022)].
- Matthie j, Zarowitz B, De Lorenzo A, Andreoli A, Katzarski K, PanG, et al. Analytic assessment of the various bioimpedance methods used to estimate body water. *J Appl Physiol* 1998;84:1801-16.
- Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed Energia per la Popolazione Italiana, LARN. Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU); Milan, Italy: 2014. IV Revisione.
- Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schndler K, Busetto L, Micic D, Toplak H. European Guidelines for Obesity Management in adults. *Obes. Facts.* 2015;8:402–424. doi: 10.1159/000442721.
- Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, D'Armiento M, D'Andrea F, Giugliano D. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: A randomized trial. *JAMA.* 2004;292:1440–1446. doi: 10.1001/jama.292.12.1440.
- Bautista-Castaño I, Molina-Cabrillana J, Montoya-Alonso J.A., Serra-Majem L. Variables predictive of adherence to diet and physical-activity recommendations in the treatment of obesity and overweight, in a group of Spanish Subjects. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2004;28:697–705. doi: 10.1038/sj.ijo.0802602.
- Andreoli A, Lauro S, Di Daniele N, Sorge R, Celi M, Volpe S.L. Effect of a moderately hypoenergetic Mediterranean diet and exercise program on body cell mass and cardiovascular risk factors in obese women. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2008;62:892–897. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602800.
- Martins P.C., Hansen F., Silva A.M., Silva D.A.S. Fluid distribution and cell integrity indicators evaluated by bioelectrical impedance in university athletes: Comparison between team sports and individual

sports. *Physiol. Meas.* 2019;40:015004. doi: 10.1088/1361-6579/aaf8cd.

Heymsfield S.B., Gonzalez M.C., Shen W., Redman L., Thomas D. Weight loss composition is one-fourth fat-free mass: A critical review and critique of this widely cited rule. *Obes. Rev.* 2014;15:310–321. doi: 10.1111/obr.12143.

Johannsen D.L., Knuth N.D., Huizenga R., Rood J.C., Ravussin E., Hall K.D. Metabolic slowing with massive weight loss despite preservation of fat-free mass. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97:2489–2496. doi: 10.1210/jc.2012-1444.

Mongioi L.M., Cimino L., Condorelli R.A., Magagnini M.C., Barbagallo F., Cannarella R., La Vignera S., Calogero A.E. Effectiveness of a Very Low Calorie Ketogenic Diet on Testicular Function in Overweight/Obese Men. *Nutrients.* 2020;12:2967. doi: 10.3390/nu12102967

La Vignera S., Cannarella R., Galvano F., Grillo A., Aversa A., Cimino L., Magagnini C.M., Mongioi L.M., Condorelli R.A., Calogero A.E. The ketogenic diet corrects metabolic hypogonadism and preserves pancreatic  $\beta$ -cell function in overweight/obese men: A single-arm uncontrolled study. *Endocrine.* 2021; 72:392–399. doi: 10.1007/s12020-020-02518-8.

Carneiro-Barrera A., Amaro-Gahete F.J., Jurado-Fasoli L., Sáez-Roca G., Martín-Carrasco C., Tinahones F.J., Ruiz J.R. Effect of a Weight Loss and Lifestyle Intervention on Dietary Behavior in Men with Obstructive Sleep Apnea: The INTERAPNEA Trial. *Nutrients.* 2022; 14:2731. doi: 10.3390/nu14132731.

Rondanelli M., Perna S., Ilyas Z., Peroni G., Bazire P., Sajuox I., Maugeri R., Nichetti M., Gasparri C. Effect of very low-calorie ketogenic diet in combination with omega-3 on inflammation, satiety hormones, body composition, and metabolic markers. A pilot study in class I obese subjects. *Endocrine.* 2022; 75:129–136. doi: 10.1007/s12020-021-02860-5.

Barrea L., Muscogiuri G., Aprano S., Vetrani C., de Alteriis G., Varcamonti L., Verde L., Colao A., Savastano S. Phase angle as an easy diagnostic tool for the nutritionist in the evaluation of inflammatory changes during the active stage of a very low-calorie ketogenic diet. *Int. J. Obes.* 2022; 46:1591–1597. doi: 10.1038/s41366-022-01152-w

Tragni E., Vigna L., Ruscica M., Macchi C., Casula M., Santelia A., Catapano A.L., Magni P. Reduction of Cardio-Metabolic Risk and Body Weight through a Multiphasic Very-Low Calorie Ketogenic Diet Program in Women with Overweight/Obesity: A Study in a Real-World Setting. *Nutrients.* 2021; 13:1804. doi: 10.3390/nu13061804.

Keller K., Engelhardt M. Strength and muscle mass loss with aging process. Age and strength loss. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2014;3:346–350. doi: 10.32098/mltj.04.2013.17.

Wood R.J., Gregory S.M., Sawyer J., Milch C.M., Matthews T.D., Headley S.A. Preservation of fat-free mass after two distinct weight loss diets with and without progressive resistance exercise. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2012; 10:167–174. doi: 10.1089/met.2011.0104.

Silva A.M., Heymsfield S.B., Gallagher D., Albu J., Pi-Sunyer X.-F., Pierson R.N.J., Wang J., Heska S., Sardinha L.B., Wang Z. Evaluation of between-methods agreement of extracellular water measurements in adults and children. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 88:315–323. doi: 10.1093/ajcn/88.2.315.

Joshi S., Mohan V. Pros & cons of some popular extreme weight-loss diets. *Indian J. Med. Res.* 2018;148:642–647.

Whitton C., Ramos-García C., Kirkpatrick S.I., Healy J.D., Dhaliwal S.S., Boushey C.J., Collins C.E., Rollo M.E., Kerr D.A. A Systematic Review Examining Contributors to Misestimation of Food and Beverage Intake Based on Short-Term Self-Report Dietary Assessment Instruments Administered to Adults. *Adv. Nutr.* 2022:nmac085. doi: 10.1093/advances/nmac085.

Stern L., Iqbal N., Seshadri P., Chicano K.L., Daily D., McGrory J., Williams M., Gracely E.J., Samaha F.F. The Effects of Low-Carbohydrate versus Conventional Weight Loss Diets in Severely Obese Adults:

One-Year Follow-up of a Randomized Trial. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140:778–785. doi: 10.7326/0003-4819-140-10-200405180-00007.

Thom G., Lean M. Is There an Optimal Diet for Weight Management and Metabolic Health? *Gastroenterology*. 2017;152:1739–1751. doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.056

Hall K.D., Khan S. Maintenance of Lost Weight and Long-Term Management of Obesity. *Med. Clin. N. Am.* 2018;102:183–197. doi: 10.1016/j.mcna.2017.08.012.